

**Familiärer Morbus Wilson: kupferinduzierte
Hämolyse, Hyperspleniesyndrom und
Hyperpigmentation als Leitsymptome**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
PETER STEINER
von Dürrenäsch AG

Genehmigt auf Antrag von Prof. W. Straub,
Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Zürich

Zürich 1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507208_0086

**Familiärer Morbus Wilson: kupferinduzierte
Hämolyse, Hyperspleniesyndrom und
Hyperpigmentation als Leitsymptome**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
PETER STEINER
von Dürrenäsch AG

Genehmigt auf Antrag von Prof. W. Straub,
Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Zürich

Zürich 1975



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
105. Jahrgang 1975, Nr. 27, Seite 872-879

Zusammenfassung. Bei einem 16jährigen Jüngling wurde auf Grund eines Hypersplenesyndroms bei Leberzirrhose, auffallender Pigmentation beider Unterschenkel sowie neurologischer Störungen die klinische Diagnose eines Morbus Wilson gestellt. Wegen Thrombo- und Leukozytopenie musste der Patient später aus therapeutischen Gründen splenektomiert werden. Bei einer 12jährigen Schwester wurde eine hepatische Form mit typischen blutchemischen Befunden eines Morbus Wilson festgestellt, wobei eine schwere, spontane, kupferinduzierte Hämolyse beobachtet wurde. Bei einer weiteren Schwester liegt wahrscheinlich eine präsymptomatische Form vor. Die Eltern sind gesund, jedoch heterozygote Merkmalsträger. Auf die Bedeutung des Hypersplenesyndroms, der Hyperpigmentation der Unterschenkel sowie der kupferinduzierten Hämolyse als klinisches Leitsymptom wird besonders hingewiesen. Diagnostische und therapeutische Aspekte werden diskutiert.

Summary. Wilson's disease was diagnosed in a 16-year-old adolescent who presented with signs of hypersplenism due to liver cirrhosis, with marked hyperpigmentation of both lower legs and neurological disturbances. In view of progressive thrombocytopenia and leukocytopenia, splenectomy was performed during therapy with penicillamine later in the course, and the result was good. The patient's 12-year-old sister was found to have a hepatic form of Wilson's disease with

typical biochemical findings. During the initial hospitalization a severe, spontaneous copper-induced hemolysis was noted. Another sister probably has a pre-symptomatic form of the disease. The parents are healthy but heterozygote carriers with regard to biochemical findings. The importance is stressed of hypersplenism, hyperpigmentation of the legs and especially of acute hemolysis in infancy as pointers in the diagnosis of Wilson's disease. Further diagnostic and therapeutic aspects are discussed.

Die hepatolentikuläre Degeneration oder der Morbus Wilson ist eine seltene, angeborene Stoffwechselstörung mit Einlagerung von Kupfer in Leber, Basalganglien des Gehirns, Niere und Kornea [6, 8, 12, 16, 28]. TSCHUMI u. Mitarb. [25] haben kürzlich die in der Schweiz bekannt gewordenen Wilson-Fälle zusammengestellt. Auf Grund ausgedehnter genetischer Untersuchungen japanischer und amerikanischer Autoren sollten jedoch mehr Fälle bekannt sein. Während die klinischen Symptome beim Vollbild eines Morbus Wilson gut bekannt sind, manifestieren sich Frühformen weniger eindeutig; aber gerade sie sollten wegen der therapeutischen Konsequenzen vor dem Auftreten schwerer Organschädigungen erfasst werden. Die Erfassung einer Familie mit Morbus Wilson soll auf besondere klinische Leitsymptome aufmerksam machen, insbesondere auf das Vorkommen eines ausgeprägten Hypersplenesyn-

droms, das schliesslich zur Splenektomie führte, sowie einer ausgeprägten Hyperpigmentation an beiden Unterschenkeln im ersten Fall. Bei der zweiten Patientin wurde eine schwere, spontane Hämolyse beobachtet. Der günstige Verlauf unter Therapie über mehrere Jahre bei dieser Patientin mit Leberbeteiligung und die Stabilisierung der Situation beim älteren Bruder sowie der Verdacht einer präsymptomatischen Form bei einer weiteren Schwester beleuchten erneut die Frage nach der Erfassung präklinischer Fälle zur möglichst frühzeitigen Behandlung.

Kasuistik

Patient F. F., 17jährig

Anamnese. Der bei der ersten Hospitalisation im Jahre 1971 17jährige Jüngling stammt aus einer Tessiner-Deutschschweizer-Mischehe ohne Konsanguinität und wuchs unter schwierigen Familienverhältnissen auf. Bereits in der frühen Kindheit fiel der Patient als psychisch eigenartig auf; im 12. Altersjahr kam es erstmals zu Schulschwierigkeiten. Gleichzeitig trat ein zunehmender übermässiger Speichelfluss auf. Ab dem 15. Altersjahr entwickelte sich ein starker Tremor der Finger und Hände. Die psychische Situation verschlechterte sich weiterhin, so dass eine Berufslehre nicht möglich war. In den 3 Jahren vor der Hospitalisation traten unklare beidseitige Knöchel- und Unterschenkelödeme sowie eine bräunliche Pigmentierung der Haut im gleichen Bereich auf, die schliesslich zur Hospitalisation bei uns führten.

Status. Beim Eintritt fielen beim 191 cm grossen und 70 kg schweren Patienten bei gutem Allgemeinzustand plumpe, schlaffe Gesichtszüge sowie eine Hypomimie und eine starke Hypersalivation auf. Die verwaschene Sprache war schwer verständlich und die Handschrift wegen eines starken Fingertremors kaum lesbar. Die Sehnenreflexe konnten nicht ausgelöst werden, Motorik und Sensibilität waren jedoch intakt und unauffällig. Pathologische Reflexe liessen sich nicht auslösen. Die Leber war perkutorisch und palpatorisch nicht vergrössert, die derbe Milz überragte den linken Rippenbogen um 2 cm. Die Unterschenkel waren beidseits ödematös, hyperpigmentiert und wiesen kleinere trophische Hautläsionen auf. Bei genauer Betrachtung war beidseits ein deutlicher Kayser-Fleischerscher Kornealring zu erkennen.

Laborbefunde. Die wichtigsten Daten und deren Verlauf über 4 Jahre sind in Tabelle 1 zusammengefasst, wobei initial eine Leukopenie von 2000/mm³, eine Thrombopenie von 98 000/mm³ bei normalen Transaminasenwerten, jedoch deutlich verminderter Cholinesterase von 1740 IE und leicht erhöhtem Bromsulfaleintest von 9,3% auffielen. Die γ -Globuline waren mit 15,2% von

6,8 g% Gesamteiweiss ebenfalls normal. Bilirubin 0,7 mg%, alkalische Phosphatase 32 IE, Quick-Wert 100%. Zöroluplasmin im Serum nicht nachweisbar, Kupfer 20 μ g%, Urinkupfer in 24 Std. zwischen 212 und 278 μ g (Tab. 2). Im weiteren fanden sich ein leichter Eisenmangel (Eisen 59 μ g%, totale Eisenbindungskapazität 388 μ g%), eine generalisierte Hyperaminoazidurie und ein auffallend tiefer Harnsäurespiegel von 1,7 mg%. Differenziertes Blutbild, Elektrolyte, Glucose nüchtern und nach Belastung, Cholesterin, Harnstoff und Kreatinin im Normbereich. Nierenfunktion: Kreatininclearance 91 ml/min, Phosphatclearance 16 ml/min, Harnsäureclearance 29 ml/min. Glucose im Urin negativ. Maximale Konzentrationsfähigkeit 640 mOsm/l.

Übrige Untersuchungsergebnisse. Die Milzszintigraphie mit ¹⁹⁷Hg ergab eine um das 3–4fache vergrösserte Milz. Bei der Magen-Darm-Passage zeigten sich keine Anhaltspunkte für Ösophagusvarizen. Röntgenaufnahme des linken Kniegelenks: Osteochondritis dissecans. Phlebographie am linken Bein: leichte Varikosis, keine tiefe Thrombose. – Die Laparoskopie zeigte einen mittelgrobhöckerigen, regelmässigen Umbau der Leber im Sinne einer Zirrhose sowie mässige Zeichen einer portalen Hypertonie ohne Aszites. Histologische Untersuchung¹ des Leberpunktats: geringe Fibrose der portalen Felder ohne Infiltrate, ein zirrhotischer Umbau nicht mit Sicherheit nachweisbar, Leberzellen unauffällig, der qualitative histochemische Kupfernachweis jedoch stark positiv.

Verlauf. Nachdem die Diagnose eines Morbus Wilson mit hepatischer und neurologischer Manifestation gesichert war, wurde der Patient mit D-Penicillamin in steigender Dosis bis 1 g/Tag und einer kupferarmen Diät behandelt. Unter der Therapie kam es zu einem massiven Anstieg der Kupferausscheidung zwischen 2000 und 3000 μ g/24 Std. Als Nebenwirkung trat lediglich ein generalisierter Pruritus auf. Die Leuko- und Thrombopenie als Ausdruck des Hyperspleniesyndroms blieben vorerst unverändert. Einziger objektivierbarer klinischer Erfolg der Therapie war das Abblassen der Kornealringe. Während der ambulanten Weiterbetreuung wurde der Patient psychisch immer auffälliger; er musste schliesslich wegen zusätzlicher Drogensucht psychiatrisch hospitalisiert werden. Wegen zunehmender Leukopenie und Thrombopenie musste das Penicillamin nach 400 Behandlungstagen abgesetzt werden. Trotz einer Therapiepause von 4 Monaten verschlechterten sich die Leukozytenwerte bis 1650/mm³ und die Thrombozytenwerte bis 43 000/mm³ (Abb. 1). Auffallend war, dass der Hämoglobinwert während der ganzen Beobachtungszeit nicht abfiel. Im Knochenmarkpunktat fand sich eine vermehrte und linksverschobene Erythropoiese und Megakariopoiese, wogegen die Myelopoiese gehemmt erschien. Wegen des ausgeprägten Hyperspleniesyndroms und der weiteren Therapieunmöglichkeit wurde im Juni 1973 der Entschluss zur Splenektomie gefasst.

¹Wir danken PD Dr. R. SIEBENMANN (Pathologisches Institut, Stadtspital Triemli, Zürich) für die Beurteilung der verschiedenen Leberbiopsien.

Tabelle 1. Wichtigste Laborbefunde von Patient F. F.

	1971 Okt.	1972 Juni Dez.	1973 Mai Juli* Dez.	1974 März Okt.	1975 April	Normal- werte
Hb (g%)	13,7	15,1 14,0	13,0 15,0 15,1	16,0 15,5	13,7	14 $\pm$ 2
Leukozyten/mm ³	2000	2500 3000	2000 7600 6700	6650 7000	6200	5–10000
Thrombozyten/mm ³	98000	70000 72000	43000 514000 328000	296000 220000	234000	200–300000
GOT (IE)	10	11 14	11 16 –	68	55	<12
GPT (IE)	5	9 11	7 17 –	46	37	<12
Cholinesterase (IE)	1740	1830 1880	1965 1850 –	–	1460	1900–3600
Gesamteiweiss (g%)	6,8	6,8 7,7	7,2 6,8 –	–	7,5	6,5–7,6
γ -Globuline (%)	15,2	– –	13,5 – –	–	21,7	<15
Bilirubin (mg%)	0,7	0,9 0,7	0,8 0,3 –	–	0,5	<1,2
Bromsulfalein (%)	9,3	– –	2,0 – –	–	1,7	<5
Quick-Wert (%)	100	100 100	77 – –	–	64	70–100

* Splenektomie Juni 1973

Tabelle 2. Laborwerte, Zöroluplasmin- und Kupferwerte der Familie F. (Eltern und 3 Geschwister)

Patient und Klassierung	Alter (Jahre) Geschl. (IE)	Zöroluplasmin (IE)	Serumkupfer (µg%)	Urinkupfer (µg/24 Std.) vor Penicillamin	Urinkupfer (µg/24 Std.) unter Penicillamin 450 mg/m ²	GOT (IE)	GPT (IE)	Cholinesterase (IE)	Hb (g%)	Leukozyten /mm ³	Thrombozyten /mm ³
N. F. (Mutter) heterozygot, gesund	45♀	23	67	65	104	5	4	2780	11,4	4200	198000
S. F. (Vater) heterozygot, gesund	49♂	35	109	29	229	14	19	2250	15,3	7100	141000
F. F. homozygot, manifest	17♂	0-2	20-35	212-278	2720	10	5	1740	13,7	2000	98000
L. F. homozygot, manifest	12♀	2-11	22-44	157 (1950*)	384	40	24	710	9,7	4900	117000
E. F. homozygot, präsymptomatisch	15♀	12-25** 21**	66-72** 51**	80-143	555	11** 8**	7** 8**	2950** 2380**	13,0** 12,7**	5200** 4900**	240000** 231000**
Normalwerte		36-74	♂70-140 ♀85-155	Gesunde u. Heterozygote <100 µg/24 Std.	Präsymptomat. und manifest Erkrankte >500 µg/24 Std.	>12	>12	1900-3700	14±2	5000-10000	200-350000

* vor Therapiebeginn und bei Auftreten der hämolytischen Krise
** Resultate 1971 bzw. 1975

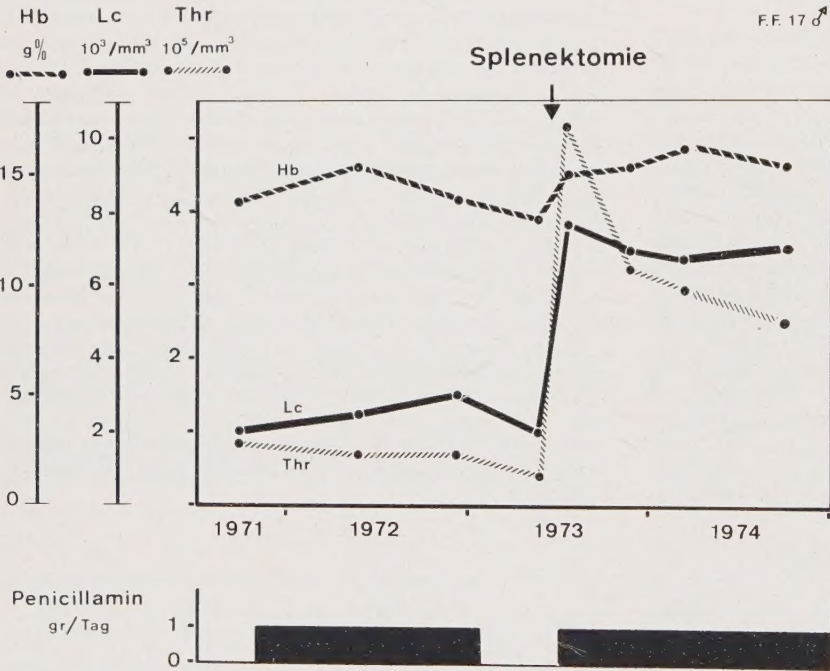


Abb. 1. Hyperspleniesyndrom bei Patient F. F. Normalisierung von Leukozyten- und Thrombozytenzahlen nach Splenektomie.

Intraoperativer Befund (PD Dr. H. SCHWARZ): stark vergrösserte Milz (20 × 15 × 8½ cm), vergrösserte, derbe Leber und irregulär-grobknotiger Umbau. Histologische Beurteilung: irreguläre, grobknotige und septale Zirrhose der Leber mit herdförmigen, kleinknotigen, florid entzündlichen Abschnitten und mässiger herdförmiger Verfettung; chronische portale Stauung der Milz. Postoperativ normalisierten sich Leukopenie und Thrombopenie sofort, und die Penicillamintherapie konnte ohne Komplikationen wieder fortgesetzt werden. Psychisch hat sich der Zustand des Patienten stabilisiert, er ist jedoch noch nicht erwerbsfähig und wird psychiatrisch auf einer offenen Abteilung betreut. Eine Verschlechterung der Leberfunktion ist während der Beobachtungszeit inso-

fern eingetreten, als die letzte Kontrolle im April 1975 eine deutliche Zunahme der Transaminasen und einen Rückgang der Cholinesterase ergab (s. Tab. 1). Die laparoskopische Kontrolle zeigte den Aspekt der grobknotigen, irregulären Zirrhose ohne Aszites und ohne Zeichen der portalen Hypertonie. Die Verschlechterung der Leberfunktion muss wahrscheinlich auf eine unregelmässige Tabletteneinnahme zurückgeführt werden.

Patientin L. F., 12jährig

Auf Grund der Diagnose eines Morbus Wilson beim Patienten F. F. wurde die wegen eines Ikterus erkrankte 12jährige Schwester des Patienten sofort hospitalisiert und abgeklärt. Sie hatte

eine normale frühkindliche Entwicklung durchgemacht. Im 8. Altersjahr traten bei ihr jedoch dumpfe Bauchschmerzen im medianen Oberbauch auf, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme, zeitweise jedoch mit galligem Erbrechen verbunden waren. Kurz vor der Hospitalisation war sie in hausärztlicher Behandlung wegen einer «Hepatitis» bei schlechtem Appetit, Müdigkeit und Ikterus. Laboruntersuchungen wurden nicht veranlasst, und das Allgemeinbefinden der Patientin besserte sich spontan. Die psychische Entwicklung des Mädchens war unauffällig; es besucht die üblichen Schulen und ist bildungsfähig.

Befunde. Das 152 cm grosse, 44 kg schwere Mädchen war in gutem Allgemeinzustand, altersentsprechend präpubertär normal entwickelt und völlig beschwerdefrei. Psychisch und neurologisch konnte kein pathologischer Befund erhoben werden, insbesondere waren kein Speichelfluss, keine Hypomimie und kein Tremor vorhanden. Das Abdomen war leicht prominent, die 4 cm unter dem Rippenbogen palpable Leber war deutlich druckdolent und derb. Die Milz war nicht palpabel. Der Kayser-Fleischersche Kornealring war beidseits nur mit der Spaltlampe zu erkennen.

Laborbefunde (Tab. 3). Auffallendste Befunde waren die pathologischen Leberwerte: GOT 40 IE, GPT 24 IE, Cholinesterase 710 IE, Bromsulphaleinretention 33,3%, Gesamteiweiss 6,5 g% mit 34,8% γ -Globulinen, alkalische Phosphatase 10,7 IE, Bilirubin 0,9 mg%, Spontan-Quick-Wert 57%, Hb 9,7 g%, Eisen 49 μ g%, totale Eisenbindungskapazität 242 μ g%, Serumzöroluplasmin 21 IE, Kupfer 22 μ g%. Kupferwerte im Urin 157 μ g% (s. Tab. 2). Im Urin war ebenfalls eine leichte generalisierte Hyperaminoazidurie nachweisbar. Glucose im Urin negativ, Kreatinin-clearance 108 ml/min, Phosphatclearance 10,6 ml/min, TRP 90,8%, Harnsäureclearance 19,4 ml/min bei Serumharnsäure von 1,7 mg%. Differenziertes Blutbild und übrige Blutchemie normal.

Übrige Untersuchungsbefunde. Leber- und Milzszintigraphie mit Technetium: inhomogene Partikelfixation, zum Teil vermehrte Fixation in der Milz, Leber nicht vergrössert, dagegen Milzmasse 15 $\times$ 10,5 cm. Magen-Darm-Passage: keine Ösophagusvarizen erkennbar. Laparoskopie: vergrösserte, auffallend derbe Leber mit kleinknotigem, regelmässigem Umbau, Leber scharf-randig; Milz vergrössert, makroskopisch jedoch unauffällig. Hi-

Tabelle 3. Laborwerte von Patientin L. F.

	1971 11. 11.	1972 23. 3.	18. 10.	1973 26. 4.	27. 11.	1974 24. 4.	26. 9.	1975 24. 3.	Normal- werte
Hb (g%)	9,7	12,9	11,4	12,6	13,2	12,9	12,6	12,4	14 $\pm$ 2
Retikulozyten (%o korr.)	65	36	18	17	—	9	24	7	10
Leukozyten/mm ³	4900	5000	3300	4900	4700	5800	5300	5100	5–10000
Thrombozyten/mm ³	117000	86000	85000	96000	116000	111000	120000	112000	200–300000
GOT (IE)	40	25	17	17	14	14	15	12	< 12
GPT (IE)	24	15	11	12	11	12	17	21	< 12
GLDH (IE)	9,0	4,0	2,0	1,5	—	—	2,5	2,5	< 2,5
Cholinesterase (IE)	710	700	1310	2070	2250	2145	2345	1850	1900–3600
Alk. Phosphatase (IE)	107	126	116	66	43	36	33	21	< 32
LAP (IE)	81	87	85	77	74	77	73	81	40–85
Gesamteiweiss (g%)	6,3	7,4	6,9	7,2	7,7	7,7	8,2	7,0	6,5–7,6
γ -Globuline (%)	34,8	—	—	—	18,7	—	16,5	14,3	< 15
Bilirubin (mg%)	0,6	11	0,6	0,9	0,7	0,7	0,5	0,4	< 1,2
Quick-Wert (%)	50	—	94	100	—	83	100	100	70–100

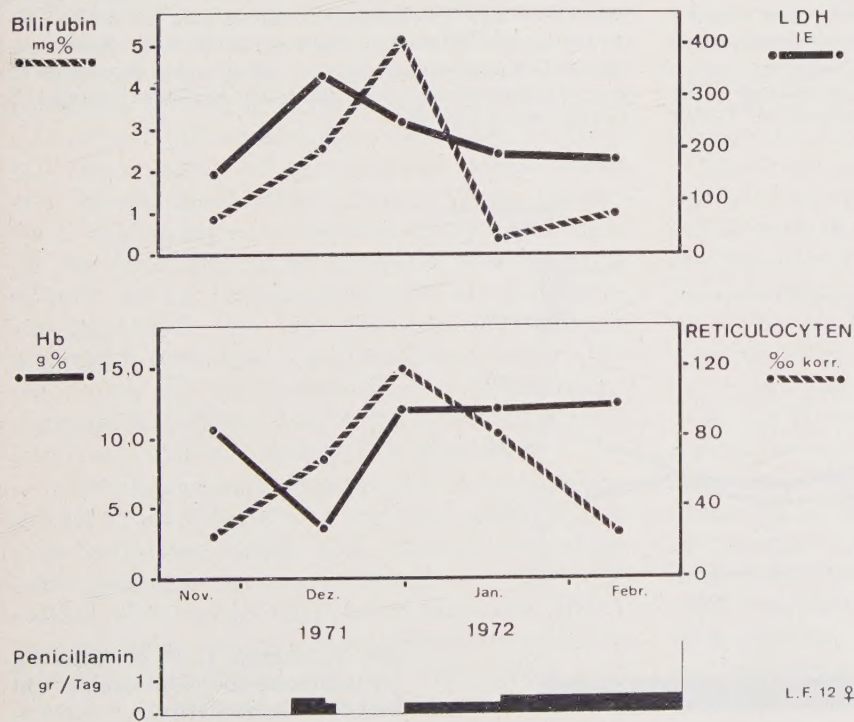


Abb. 2. Patientin L. F. Hämolytische Krise bei Morbus Wilson.

stologische Untersuchung: eindeutiger zirrhöfischer Umbau des Lebergewebes mit beträchtlicher Vermehrung des portalen Bindegewebes; in den portalen Feldern dichte Infiltrate von Lymphozyten, Histiozyten und granulierten Leukozyten; deutliche Peacemeal-Nekrosen. Histochemisch konnte der Nachweis von Kupfer in den Leberzellen erbracht werden.

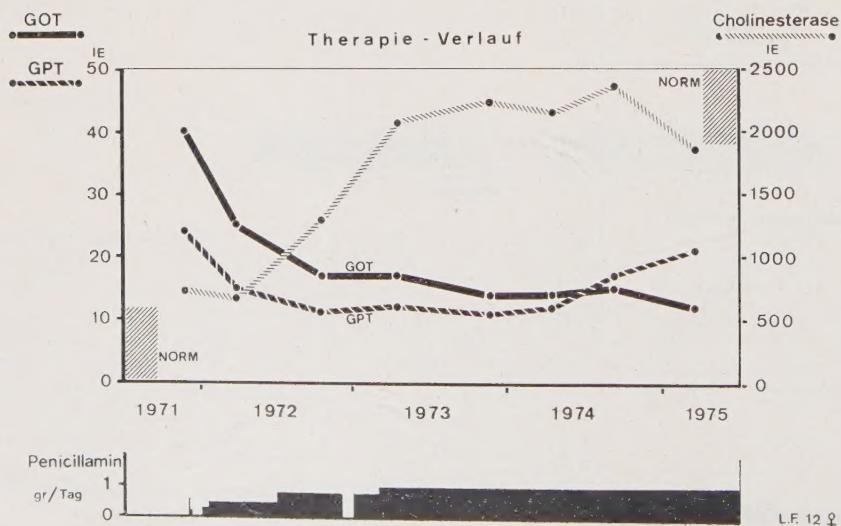
Verlauf. Nachdem die Diagnose eines Morbus Wilson bei dieser Patientin gesichert war, begannen wir ebenfalls die Therapie mit Penicillamin und kupferarmer Diät. Unmittelbar nach Beginn der Therapie fühlte sich die Patientin schlechter, sie war müde. Es traten Temperaturen bis 38° C auf, schliesslich klagte sie über Schwindel und zeigte Kollapsneigung. Am 7. Tag nach Behandlungsbeginn wurde auf Grund eines Hämoglobinabfalls mit gleichzeitiger Zunahme von Bilirubin, LDH und Retikulozyten eine hämolytische Krise diagnostiziert (Abb. 2). Zuerst vermuteten wir, dass die hämolytische Krise durch Penicillamin ausgelöst wurde und setzten daher das Medikament ab. Nach Eintreffen der Urinkupferwerte konnte festgestellt werden, dass die Kupferausscheidung, die sonst bei der Patientin mit 157 µg/24 Std. eher niedrig war, plötzlich auf 1953 µg/24 Std. noch am Tag vor Therapiebeginn gestiegen war. Schon beim anamnestischen flüchtigen Ikterus der Patientin und bei der aktuellen Krise handelte es sich demnach um eine spontane Hämolyse bei Morbus Wilson. Zur Behandlung der Anämie waren 4 Erythrozytenkonserven nötig. Die Patientin erholte sich rasch unter Normalisierung der Laborwerte. Mit der Penicillamintherapie konnte ohne weitere Schwierigkeiten wieder begonnen werden, wobei im Urin die Kupferausscheidung zwischen 760 und 3300 µg/24 Std. schwankte, ohne dass im Laufe der 3½-jährigen Beobachtung ernsthafte Komplikationen, insbesondere keine Hämolyse mehr auftraten. Lediglich wegen einer Thrombo- und Leukopenie musste die Penicillamindosis während einiger Wochen reduziert werden. Bei der letzten stationären Kontrolle im April 1975 befand sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand. Die Oberbauchbeschwerden sind vollständig verschwunden. Anzeichen einer zerebralen Beteiligung fehlen nach wie vor. Die Lebervergrösserung ist leicht zurückgegangen. Labormässig haben sich die Zeichen der Leberschädigung unter der 3½-jährigen Therapie deutlich gebessert (s. Tab. 3, Abb. 3); am eindrücklichsten sind der Anstieg der Cholinesterase auf Normalwerte und der Rückgang der γ -Globuline von initial 34,8% auf 14,3% sowie der Bromsulphaleinretention von 33,3% auf 2,2%. Kreatinin- und Phosphatclearance blieben unverändert normal. Die Harnsäureclearance ist jetzt mit 8,7 ml/min bei einem Serumwert von 2,7 mg% ebenfalls normal. Laparoskopisch zeigt die leicht vergrösserte Leber nur eine feingranulierte Unregelmässigkeit der Oberfläche mit geringer lymphatischer Stauung und scharfem Leberrand. Histologischer Befund: mässige Leberzellverfettung, portale Felder infiltratfrei, zirrhöfischer Umbau

nicht nachweisbar. Schwierigkeiten ergaben sich bei der jungen und sich gesund fühlenden Patientin nur mit der regelmässigen Einnahme der Medikamente. Die labormässig etwas schlechteren Resultate vom März 1975 sind vermutlich darauf zurückzuführen.

Weitere Untersuchungsbefunde bei Familie F.

Im Rahmen der weiteren Familienuntersuchung haben wir uns hauptsächlich auf die Untersuchung der Geschwister und der Eltern konzentriert, wobei eine Kooperation nur schwer erreicht werden konnte. Ein 4jähriger Sohn der Familie ist bei einem Autounfall ums Leben gekommen. Ein unehelicher Sohn der Mutter beging mit 14 Jahren Suizid, wobei weder aus der Anamnese noch aus gerichtsmedizinischen Akten auf das Vorliegen eines Morbus Wilson geschlossen werden kann. Unklar sind die Befunde bei der 15jährigen Tochter E. F., die sich nicht vollständig untersuchen lassen will, da sie sich gesund fühlt. Der neurologische Status und die Abdominalbefunde bei E. F. sind unauffällig, eine augenärztliche Untersuchung mit der Spaltlampe hat sie verweigert. Die Laborbefunde (s. Tab. 2) sind über eine Zeitspanne von 3½ Jahren unauffällig mit Ausnahme des Zöroluplasmens, das mit Werten zwischen 12 und 25 IE wiederholt eindeutig vermindert war, und des Serumkupfers, das ebenfalls leicht vermindert ist. Die Kupferausscheidung im Urin bewegt sich teilweise im Normbereich und darüber, während die Cupriurese nach Penicillaminbelastung gegenüber Normalpatienten erhöht ist und sich in der Grössenordnung der präsymptomatischen Wilson-Patienten bewegt. Harnsäure im Blut mit 2,6 mg% auffallend niedrig. Es besteht somit der Verdacht, dass es sich bei E. F. um eine präsymptomatische Patientin mit Morbus Wilson handelt, die der Behandlung bedarf.

Bei den Laborwerten der Eltern sind lediglich die leicht erniedrigten Zöroluplasmin- und Serumkupferwerte der Mutter aufgefallen (s. Tab. 2). Zeichen einer hepatischen oder neurologischen Erkrankung fehlen bei beiden. Konsanguinität zwischen mütterlicher und väterlicher Familie besteht nicht, da die Familie der Mutter aus dem Kanton Aargau, die väterliche Linie aus einem Dorf im Kanton Tessin stammt. In diesem Ort leben viele Familien mit gleichem Namen, wobei mehrere Ehen mit Konsanguinität bekannt sind. Der Stammbaum wurde auf väterlicher und mütterlicher Seite bis in die vierte Generation genau aufgenommen, anamnestisch besteht nirgends Verdacht auf einen Morbus Wilson, insbesondere sind keine Fälle mit vorzeitigem Tod an einer Leber- oder Zerebralerkrankung bekannt. Zu anderen bereits bekannten Wilson-Familien in der Schweiz, die TSCHUMI u. Mitarb. [25] zusammengestellt hat, besteht keine Beziehung. In seiner Zusammenstellung sind die beiden Geschwister jedoch aufgeführt (Nr. 55 und 56).



Diskussion

Unsere Familienuntersuchung ergab bei zwei Geschwistern die eindeutigen klinischen und biochemischen Merkmale eines manifesten Morbus Wilson. Beim dritten Geschwister besteht auf Grund der Zöruloplasmin- und Kupferwerte im Serum sowie der Kupferausscheidung nach Penicillaminbelastung bei fehlenden klinischen Merkmalen der dringende Verdacht auf ein präsymptomatisches Stadium eines Morbus Wilson. Der schlüssige Beweis durch direkte Bestimmung des Kupfergehalts der Leber, wie er von STERNLIEB und SCHEINBERG [20] gefordert wird, konnte mangels Kooperation der Patientin nicht erbracht werden. Ebenso wenig ist auch eine prophylaktische Therapie möglich, die vor allem von STERNLIEB gefordert wird. Während beide Eltern klinisch sowie auf Grund der Leberbefunde als gesund zu betrachten sind, bestehen Hinweise auf eine heterozygote Anlage.

Klinische Leitsymptome, denen zu wenig Beachtung geschenkt wurde und die gemäss Literatur jedoch gelegentlich sein können, waren beim Jüngling F. F. die starke Pigmentation beider Unterschenkel, die Splenomegalie infolge portaler Hypertonie neben der neurologischen Symptomatik, während beim Mädchen L. F. anamnestische Zeichen der intermittierenden Hämolyse und der aktiven Leberzirrhose vorhanden waren.

Die Pigmentation der Unterschenkel ohne venöse Stase wird in der Literatur nur selten erwähnt. Sie ist gemäss LEU u. Mitarb. [11], der dieses Symptom in 60% seiner Fälle beobachtete, auf eine vermehrte Melanineinlagerung zurückzuführen, ohne dass vermehrt Kupfer oder Eisen nachgewiesen werden kann.

Die Splenomegalie mit Leukopenie und Thrombozytopenie ist Ausdruck der portalen Hypertonie und ist pathophysiologisch gegenüber jener von Leberzirrhosen anderer Genese nicht zu unterscheiden [23]. Trotz gesteigerter Erythropoiese im Knochenmark konnten wir im peripheren Blut keine Hinweise auf einen vermehrten Abbau von Erythrozyten finden. STRICKLAND u. Mitarb. [23] wiesen jedoch bei Patienten mit Morbus Wilson und Splenomegalie mittels ^{51}Cr -markierter Erythrozyten regelmässig eine verkürzte Lebensdauer nach, die eine Parallelität mit der Grösse der Milz zeigte. Zusammen mit der Penicillamintherapie und der Zunahme der Leuko- und Thrombozytopenie waren wir schliesslich gezwungen, die Splenektomie durchzuführen, womit sich die hämatologischen Veränderungen sofort zurückbildeten. Eine solche Beobachtung wurde auch von TSCHUMI u. Mitarb. [25] mitgeteilt.

Das Vorkommen hämolytischer Schübe beim Morbus Wilson haben 1934 SJÖVALL und WALLGREN [18] erstmals beschrieben. Seither sind zahlreiche weitere Beispiele publiziert worden [4]. WILLMS u. Mitarb. [27] stellten 1972 19 in der Literatur bekannte Fälle zusammen und fügten 4 weitere, eigene Beobachtungen hinzu. Es scheint uns wichtig, dass auf diese seltene, aber schwere Komplikation einer ebenfalls seltenen Krank-

heit hingewiesen wird. Bei jeder unklaren hämolytischen Krise bei Jugendlichen und Kindern sollte an das Vorliegen einer kupferinduzierten Hämolyse gedacht werden. Dies um so mehr, als in diesem Stadium der Krankheit die neurologischen Zeichen meist fehlen. Die hämolytische Krise ist wahrscheinlich häufiger, als aus der Literatur hervorgeht. Bei unserem 2. Fall konnte ein schwerer Hämolyse Schub dokumentiert und ein anderer als wahrscheinlich angenommen werden.

Der Mechanismus der akuten Hämolyse ist zu unterscheiden von der chronischen Hämolyse infolge Splenomegalie bei portaler Hypertonie. Sie tritt wie bei unserem Fall unabhängig von der Penicillamintherapie auf und ist zu vergleichen mit der kupferinduzierten Hämolyse bei Vergiftungen [5, 7, 13, 15]. In unserem Fall konnten wir zufällig kurz vor der Hämolyse einen 10fachen Anstieg der Kupferausscheidung feststellen, wobei die kurz darauf folgende Penicillamintherapie mit 500 mg die Kupferausscheidung noch bis 6000 $\mu\text{g}/24$ Std. steigerte. Später beobachteten wir während Dauerbehandlung mit Penicillamin keine hämolytischen Schübe mehr, obwohl Urinkupferspiegel zwischen 1000 und 2000 $\mu\text{g}/24$ Std. erreicht wurden. MCINTYRE u. Mitarb. [14] nehmen auf Grund von Untersuchungen beim Menschen an, dass am ehesten die plötzliche Vermehrung des zirkulierenden Kupfers im Blut zur Hämolyse führt. CARTWRIGHT u. Mitarb. [3] haben erstmals auf die bei Schafen beobachtete Hämolyse bei Kupferintoxikation hingewiesen. Es scheint naheliegend zu sein, dass Kupfer in unphysiologischen Mengen zur Hämolyse durch Enzymschädigung in den Erythrozyten führt. DEISS u. Mitarb. [4] sowie TÖNZ u. Mitarb. [24] fanden eine Verminderung der Glutathionreduktase in den Erythrozyten, wobei allerdings bei diesen In-vitro-Untersuchungen sehr hohe Kupferkonzentrationen verwendet wurden. WILLMS u. Mitarb. [27] beschrieben zusätzlich eine deutliche Hemmung der Pyruvatkinase, wobei aber nach Untersuchungen von BOULARD u. Mitarb. [2] auch andere Erythrozytenenzyme gehemmt werden.

Auf Grund genetischer Untersuchungen handelt es sich beim Morbus Wilson um ein autosomal-rezessives Erbleiden [1, 9], woraus abgeleitet werden kann, dass eine konsequente Familienuntersuchung immer angezeigt ist. Durch diese Umgebungsuntersuchung konnten wir bei der 12jährigen Schwester mit der Therapie einsetzen, bevor schwere Organschädigungen aufgetreten waren. Das Verhalten der biochemischen Werte sowie der laparoskopische und histologische Befund ergaben während einer Zeitspanne von fast 4 Jahren keine Progredienz des Leberleidens, wogegen beim Bruder mit zu spät einsetzender Therapie ein schwerer zirrhotischer Umbau der Leber irreversibel ist. Der möglichst frühzeitige Therapiebeginn wird besonders von STERNLIEB und SCHEINBERG [21] für einen Therapieerfolg gefordert. Neben der von WALSHE [26] eingeführten Penicillamintherapie ist aber auch auf die unnötige Zufuhr kupferhaltiger Nahrungsmittel hinzuweisen

Tabelle 4
Kupferarme Diät (maximal erlaubte Menge: 1–1,5 mg/Tag).
Kupferreiche, zu vermeidende Nahrungsmittel (über 0,2mg/100 g)
gemäss Medical Research Council 1960

	Kupfer- gehalt (mg/100 g essbare Substanz)		Kupfer- gehalt (mg/100 g essbare Substanz)
<i>Fleischprodukte</i>		<i>Gemüse</i>	
Leber:		Broccoli	1,2
Kalb	4,4	Lauch	0,3
Schaf	6,3	Linsen	0,7
Rind	2,1	Pilze	1,8
Schwein	0,85		
Huhn	0,32	<i>Nüsse</i>	
Niere:		Haselnüsse	1,35
Kalb	0,51	Paranüsse	1,1
Rind	0,35	Walnüsse	0,31
Schwein	0,38		
Huhn	0,46	<i>Getreideprodukte</i>	
Muscheln	3,2	Vollmehl	0,42
Austern	1,2–3,7	Weizenkeime	1,3
Crevetten	0,43	Haferflocken	0,74
Hummer	2,2	Roggenbrot	0,28
Fische:		Weissbrot	0,22
Forelle	0,33		
Hering	0,3	<i>Verschiedenes</i>	
Dorsch	0,5	Kakao	3,4
		Schokolade	1,1
<i>Früchte</i>		Melasse	1,9
Bananen	0,2	Schmelzkäse	0,46
Feigen	0,35		
Pflaumen	0,3		
Apfelsaft	0,35		

(Tab. 4), da unbedingt eine negative Kupferbilanz anzustreben ist [22].

Schwierigkeiten bestehen bei der Erkennung homozygoter Merkmalsträger ohne klinische Symptome, da diese nach Auffassung von STERNLIEB und SCHEINBERG [20, 21] behandlungsbedürftig sind und da in ihrer grossen Serie das Auftreten klinischer Symptome durch prophylaktische Penicillamintherapie verhütet werden konnte.

Die sicherste Unterscheidung der heterozygoten von den homozygot präsymptomatischen Fällen erfolgt nach STERNLIEB und SCHEINBERG [20] wie folgt: Die homozygoten Fälle weisen eine Zöroloplasminkonzentration im Plasma von weniger als 20 mg/100ml auf, die Cupriurese beträgt mehr als 100 µg/24 Std., die quantitative Kupferbestimmung im Lebergewebe ergibt mehr als 250 µg/g Trockengewicht. Unsere dritte Patientin (E. F.) fiel vor allem durch tiefe Zöroloplasminwerte und leicht erhöhte Urinkupferwerte auf, die nach Penicillaminbelastung einen eindeutig pathologischen Wert ergaben [10, 18, 25]. Zur Sicherung der Diagnose fehlt aber die quantitative Kupferbestimmung im Leberpunktat.

Das Erkennen heterozygoter Merkmalsträger spielt keine grosse praktische Rolle, ausser bei genetischen Beratungen heiratsfähiger Wilson-Patienten und Familienuntersuchungen in Inzuchtgebieten.

1. Arima M. und Sano I.: Genetic studies of Wilson's disease in Japan. Birth defects original series, vol. IV, No. 2, S. 54, 1968.
2. Boulard M., Blume K. G. und Beutler E.: The effect of copper on red cell enzyme activities. J. clin. Invest. 51, 459–461 (1972).
3. Cartwright G. E., Hodges R. E., Gubler C. J., Thoney J. P., Daum K., Wintrobe M. M. und Bean W. B.: Studies on copper metabolism. XIII: Hepatolenticular degeneration. J. clin. Invest. 33, 1487 (1954).
4. Deiss A., Lee G. R. und Cartwright G. E.: Hemolytic anemia in Wilson's disease. Ann. intern. Med. 73, 413 (1970).
5. Fairbanks V. F.: Copper sulfate-induced hemolytic anemia. Arch. intern. Med. 120, 428 (1967).
6. Fleischer B.: Die periphere braungrünliche Hornhautverfärbung als Symptom einer eigenartigen Allgemeinerkrankung. Münch. med. Wschr. 56, 1020 (1909).
7. Holtzman N. A., Elliott D. A. und Heller R. H.: Copper intoxication. Report of a case with observations on coeruloplasmin. New Engl. J. Med. 275, 347 (1966).
8. Kayser B.: Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Cornea. Klin. Mbl. Augenheilk. 40, 22 (1902).
9. Kazuhiko F.: A genetic aspect of Wilson's disease in Japan. Tohoku J. exp. Med. 85, 115 (1965).
10. Lange J.: Laboratoriumsdiagnostik des Morbus Wilson. Dtsch. med. Wschr. 90, 1406 (1965).
11. Leu M. L., Strickland G. T., Wang C. C. und Chen T. S. N.: Skin pigmentation in Wilson's disease. J. Amer. med. Ass. 211, 1542 (1970).
12. Lüthy F.: Über die hepato-lentikuläre Degeneration. Dtsch. Z. Nervenheilk. 123, 101 (1931).
13. Manzler A. D. und Schreiner A. W.: Copper-induced acute hemolytic anemia. A new complication of hemodialysis. Ann. intern. Med. 73, 409 (1970).
14. McIntyre M. B., Clink H. M., Levi A. J., Cumings J. N. und Sherlock S.: Hemolytic anemia in Wilson's disease. New Engl. J. Med. 276, 439 (1967).
15. Moeschlin S.: Therapie der Vergiftungen, 5. Aufl., S. 96. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972.
16. O'Reilly S., Weber M. P., Oswald M. und Shipley L.: Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease. Arch. Neurol. (Chic.) 25, 28 (1971).
17. Schmid-Rüter E., Feist D., Wesch H., Rossner J. A. und Schärer K.: Präsymptomatischer Morbus Wilson. Dtsch. med. Wschr. 98, 1698 (1973).
18. Sjövall E. und Wallgren A.: Some aspects of hepatolenticular degeneration and its pathogenesis. Acta psychiat. (Kbh.) 9, 435 (1934).
19. Sternlieb I., Morell A. G., Bauer C. D., Combes B., de Bobes-Sternberg S., Scheinberg I. H. und Brosseau J. C.: Detection of the heterozygous carrier of Wilson's disease gene. J. clin. Invest. 40, 707 (1961).
20. Sternlieb I. und Scheinberg I. H.: The diagnosis of Wilson's disease in asymptomatic patients. J. Amer. med. Ass. 183, 747 (1963).
21. Sternlieb I. und Scheinberg I. H.: Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. New Engl. J. Med. 278, 352 (1968).
22. Strickland G. T., Blackwell R. Q. und Watten R. H.: Metabolic studies in Wilson's disease. Amer. J. Med. 51, 31 (1971).
23. Strickland G. T., Chang N.-K. und Beckner W. M.: Hypersplenism in Wilson's disease. Gut 13, 220 (1972).
24. Tönz O., Furrer H. U. und Bangerter U.: Kupferinduzierte

- Hämolyse bei Morbus Wilson. Schweiz. med. Wschr. 101, 1800 (1971).
25. Tschumi A., Colombo J. P. und Moser H.: Die Wilsonsche Krankheit in der Schweiz. Schweiz. med. Wschr. 103, 89 (1973).
26. Walshe J. M.: Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. Amer. J. Med. 21, 487 (1956).
27. Willms B., Blume K. G. und Löhr G. W.: Hämolytische Anämie bei Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration). Klin. Wschr. 50, 995 (1972).
28. Wilson S. A. K.: Progressive lenticular degeneration: A familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 34, 295 (1912).

Curriculum vitae

Als Bürger von Dürrenäsch AG bin ich in Reinach AG 1940 geboren und aufgewachsen. Die Mittelschule, die ich 1960 mit der Maturität Typ B abschloss, besuchte ich in Aarau. Das erste medizinische Propädeutikum bestand ich an der Universität Basel, anschliessend wechselte ich an die Universität Zürich, wo ich die Studien mit einem Auslandsemester an der Universität Wien unterbrochen habe. Das medizinische Staatsexamen legte ich 1967 in Zürich ab. Die klinische Ausbildung als Assistenzarzt setzt sich wie folgt zusammen: 1½ Jahre Pathologie am Kantonsspital Aarau, 1½ Jahre Chirurgie am Städtischen Spital Baden, 2 Jahre Innere Medizin am Limmattalspital in Schlieren sowie 1 Jahr Innere Medizin am Stadtspital Waid in Zürich. Seit 1 Jahr bin ich als medizinischer Oberarzt am Bezirksspital Affoltern a. A. tätig.

